

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭53-108923

⑪Int. Cl. ² C 07 D 303/46 A 61 K 31/195 A 61 K 31/215 A 61 K 31/36 A 61 K 31/40	識別記号 AED AED AED AED	⑫日本分類 16 B 662 16 B 663 16 C 64 16 E 331 16 E 332 16 E 362 16 C 45 16 C 46 16 C 413 16 E 38 30 H 7	庁内整理番号 6652-43 6652-43 7330-43 7242-44 6804-44 7242-44 7329-43 7329-43 7248-43 6804-44 5727-44 ※	⑬公開 昭和53年(1978)9月22日 発明の数 1 審査請求 未請求 (全 8 頁)
---	----------------------------------	---	---	---

⑭エボキシサクシニルアミノ酸誘導体

⑮特 願 昭52-23092

⑯出 願 昭52(1977)3月3日

⑰発 明 者 沢田二郎

東京都豊島区高田3丁目34番1

号 大正製薬株式会社内

⑱出 願 人 大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目34番1

号

⑲代 理 人 弁理士 北川富造

最終頁に続く

明 細 書

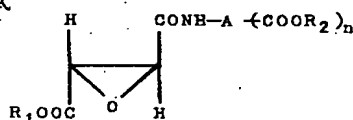
1. 発明の名称

エボキシサクシニルアミノ酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1)

一般式



(式中、R₁は水素原子、アルカリ金属原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基、アリール基を示し、R₂は水素原子、アルカリ金属原子、低級アルキル基、アラルキル基を示し、Aはアミノ基とカルボキシ基を除いたアミノ酸の骨格を示す。nは1または2の整数を示す。)で表わされるエボキシサクシニルアミノ酸誘導体。

3. 発明の詳細な説明

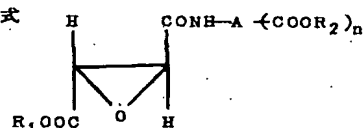
本発明はエボキシサクシニルアミノ酸誘導体に関し、更に詳しくはチオール基がその活性の発現に關与する蛋白分解酵素の活性を阻害するエボキシサクシニルアミノ酸誘導体に関するものである。

本発明者らは種々研究の結果、トランスエボキシサクシニルアミノ酸誘導体がチオール基がその活性の発現に關与する蛋白分解酵素の活性を強力に阻害し、しかも極めて低毒であることを見出して本発明を完成した。

本発明を以下詳細に説明する。

本発明の目的化合物は、

一般式



(1)

(式中、R₁は水素原子、アルカリ金属原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基、アリール基を示し、R₂は水素原子、アル

カリ金属原子、低級アルキル基、アラルキル基を示し、Aはアミノ基とカルボキシル基を除いたアミノ酸の骨格を示す。nは1または2の整数を示す。)で表わされるエポキシサクシニルアミノ酸誘導体である。

ここにおいて、低級アルキル基とはエチル、エチル、ブチル、プロピルなど炭素原子数が1~4のアルキル基であり、低級アルケニル基はビニル、アリル、ブテニルなど炭素原子数が2~4のアルケニル基である。

アラルキル基は置換されていないベンジル基または臭素などのハロゲン原子、メチルなどの低級アルキル基、メトキシなどのアルコキシ基で置換されているベンジル基であり、アリール基は置換されていないフェニル基またはハロゲン化フェニル基、ピペロニル基などの置換されたフェニル基である。

アミノ酸とはグリシン、 β -アラニン、L-バリン、L-ロイシンなどのアミノモノカルボン酸；L-メチオニンなどの含硫アミノ酸；L-フェ

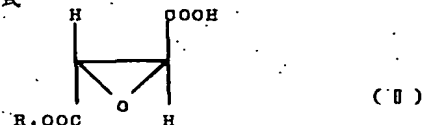
ニルアラニン、L-チロシンなどの芳香族アミノ酸；L-プロリン、L-トリプトファンなどの異節環状アミノ酸；L-グルタミン酸などのアミノジカルボン酸などである。

また一般式(I)で表わされる化合物(以下化合物(I)と略称する。)はすべてトランス体である。

化合物(I)は次の方法で製造することができる。

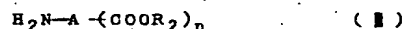
即ち、

一般式



(式中、 R_1 は前記と同義である。)で表わされるエポキシサクシニル酸モノエステルをオキサリルクロリドなどのハロゲン化剤でその酸ハロゲンイドとし、

一般式



(式中、 R_2 は前記と同義である。)で表わされるアミノ酸エステルと反応させて化合物(II)とする。

一般式(II)で表わされる化合物(以下化合物(II)と略称する。)が酸附加塩である場合には、苛性アルカリ、トリエチルアミンなどで酸を除去する。

一般式(II)で表わされる化合物(以下、化合物(II)と略称する。)の酸ハロゲンイドと化合物(II)との反応は、化合物(II)にトリエチルアミンなどの塩基を共存させたものを水冷下化合物(II)の酸ハロゲンイドに滴下して行なう。

R_1 、 R_2 がアルカリ金属原子を示さない化合物(I)を水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの苛性アルカリで加水分解することにより R_1 、 R_2 がアルカリ金属原子である化合物(I)を得ることができる。これを更に硫酸などで酸性にした後、酢酸エチル、エーテル、ベンゼンなどの適当な有機溶媒で抽出して、 R_1 、 R_2 が水素原子である化合物(I)を得ることができる。

また化合物(I)は化合物(II)と化合物(II)とをジク

ロカルボジイミドなどの縮合剤を用いて反応させるか、化合物(II)の酸無水物と化合物(II)とを反応させるかしても得ることができる。

本発明の目的物である化合物(I)は、チオール基がその活性の発現に関与すると考えられているババイン、フィシン、プロメラリン、プロメライン、カテブシンBなどの蛋白分解酵素の活性を強力に阻害し、血管透過性亢進作用がなく、しかもその毒性が極めて低い。

化合物(I)がこれらの酵素の活性を強力に阻害することを明らかにするため、ババインを用いた試験例を次に示す。

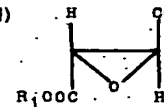
試験例

20ミルモル濃度のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液で40ミルモル濃度となるように調整したシスチン溶液(pH 6.8)0.25mlと化合物(I)溶液0.25mlとをババイン水溶液(80mg/ml)0.5mlに加え、40℃に15分間加熱した後、基質として40℃に予温した1%カゼイン溶液(33ミルモル濃度リン酸緩衝液(pH 6.8))

第 1 表

5 ml を加え、更に 40℃ に 10 分間加温して反応せしめた後、440 ミリモル濃度のトリクロル酢酸溶液 5 ml を加えて反応を停止せしめた。

伊過後、その伊液について 280 mμ に於ける吸光度 X を測定し、同時に対照として化合物(I)の代りに水だけを用いて吸光度 Y を測定し、阻害活性率を $\frac{Y-X}{Y} \times 100$ により計算した。この方法により 50% の活性阻害を示す物質の量を ID₅₀ として第 1 表に示した。

化合物(I)				
				
化合物番号	R ₁	R ₂	n	ID ₅₀ (%)
1	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	1	6.9
2	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	1	7.2
3	C ₂ H ₅ -	⊙-CH ₂ -	1	48.2
4	C ₃ H ₇ -	⊙-CH ₂ -	1	12.9
5	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	1	2.7
6	C ₂ H ₅ -	OH ₂ -	1	2.2
7	C ₂ H ₅ -	⊙-OH ₂ -	2	15.8
8	CH ₂ =CHCH ₂ -	⊙-OH ₂ -	1	5.4
9	C ₂ H ₅ -	⊙-CH ₂ -	1	71.5
10	C ₂ H ₅ -	⊙-CH ₂ -	1	6.9
11	⊙-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	1	0.7
12	CH ₃ ⊙-CH ₂ -	⊙-CH ₂ -	1	0.7
13	⊙-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	1	0.8
14	OH ₂ ⊙-CH ₂ -	⊙-CH ₂ -	1	5.4
15	Br-⊙-CH ₂ -	⊙-CH ₂ -	1	0.8
16	⊙-CH ₂ -	OH ₂ -	1	0.7
17	K	K	1	1.9
18	K	K	1	0.8
19	H	H	1	1.5

化合物(I)はトリブシンで代表されるセリン蛋白分解酵素及びペプシンで代表される酸性蛋白分解酵素のカゼイン分解活性を阻害しない。

即ち、化合物(I)はチオール基がその活性に関与する蛋白分解酵素の活性を特異的に阻害する。

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例 1

エポキシサクシニル酸モノエチルエステルカリウム塩 0.99 g をエーテル 50 ml に懸濁し、オキサリルクロリド 0.76 g を含むエーテル溶液 50 ml を 0℃ で 30 分間で滴下し 2 時間室温で攪拌、伊過後濃縮し酸クロリドを得た。

L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 1.38 g をエーテル中、飽和重曹水で処理し L-フェニルアラニン-エチルエステルを得た。これをエーテル 20 ml に溶解しトリエチルアミン 0.9 g を加え、酸クロリドエーテル溶液 100 ml に 0℃ 40 分間で滴下した後 3 時間室温で攪拌し、生じた沈殿を伊別し伊液を濃縮後シリカゲルカラム

で精製し油状の N-(dl-3-トランスエトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル 1.25 g を得た。収率 7.8 %

N.M.R. (CDCl₃ 60MHz)

δ=1.25(t J=7Hz 3H CH₃) 1.27(t J=7Hz 3H OH₂)

3.07(d J=6Hz 2H -CH₂-⊙) 3.15(d J=2Hz 0.5H ⊙_H)

3.47(d J=2Hz 0.5H ⊙_H) 3.58(d J=2Hz 0.5H ⊙_H)

3.62(d J=2Hz 0.5H ⊙_H) 3.9-4.4(m 4H -CH₂-O)

4.78(m 1H NHCH₂-O) 6.46(m 1H NH)

7.17(m 5H -⊙)

IR ν_{film} (cm⁻¹) 3400(アミン) 1745, 1200(エステル)

1680, 1540(アミド) 1500, 755, 700(アロマトニック)

897(エポキシ)







マスマイトラム m/e 335, 290, 262, 176, 131

実施例 2

L-トリブトファンエチルエステル塩酸塩 1.61 g を 15 ml のエーテルに溶解し、5 ml のエーテルに溶解したトリエチルアミン 0.61 g を冷下滴下し 30 分後伊過し伊液を濃縮し L-トリブトフ

ンエチルエステルを得た。エボキシサクシニル酸モノエチルエステルカリウム塩0.99gを実施例1と同様に反応させて酸クロリドを得、これを実施例1と同じ方法でL-トリプトファンエチルエステルと反応させ、油状のN-(*de*-3-トランスエトキシカルボニル-オキシラン-2-カルボニル)-L-トリプトファンエチルエステル1.12gを得た。収率5.9%

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ =1.16(t J=7H₂ 3H CH₃) 1.25(t J=7H₂ 3H CH₃)
 3.0(d J=2H₂ 0.5H ) 3.28(d J=6H₂ 2H )
 3.42(d J=2H₂ 0.5H ) 3.53(d J=2H₂ 0.5H )
 3.60(d J=2H₂ 0.5H ) 4.15(q J=7H₂ 4H O-CH₂)
 4.82(m 1H NH-CH₂-O) 6.51(d J=8H₂ 1H NH)
 7.17(m 5H ) 8.25(m 1H NH)

IR ν_{film} (cm⁻¹) 3400(アミン) 1740, 1200(エステル)
 1680, 1535(アミド) 895(エボキシ) 740(アロマティック)
 マススペクトラム m/e 574, 329, 301, 215, 170, 130





実施例3

エボキシサクシニル酸モノエチルエステルカリ

ウム塩とL-ロイシンエチルエステル塩酸塩とを5%水酸化ナトリウム溶液に溶解し酢酸エチルで抽出しグリシンベンジルエステルを得た。以下実施例3と同様に処理し、シリカゲルカラムで精製しベンゼン-n-ヘキサンよりN-(*de*-3-トランスプロピルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-グリシンベンジルエステルの針状結晶250mgを得た。

収率1.6% m. P. 96~97°C

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ =1.93(t J=7H₂ 3H CH₃) 1.66(m 2H O-CH₂-O)
 3.50(d J=2H₂ 1H ) 3.67(d J=2H₂ 1H )
 4.04(m 2H NH-CH₂-O) 4.10(t J=7H₂ 2H O-CH₂)
 5.1(s 2H CH₂ ) 7.25(s 5H )

IR ν_{CHCl_3} (cm⁻¹) 3350(アミン), 750, 1205(エステル)
 1660, 1575(アミド) 1500, 745, 695(アロマティック)
 898(エボキシ)
 マススペクトラム m/e 321, 262, 234, 214, 187, 186, 143





実施例5

エボキシサクシニル酸モノエチルエステル・カ

リウム塩0.99gより実施例1と同様の方法で酸クロリドを得た。

L-プロリンベンジルエステル塩酸塩1.85gを実施例2と同様に処理した後1.5gのトリエチルアミンと共に100mlのエーテルに溶解し、酸クロリドのエーテル溶液(50ml)を0°C30分間で滴下し室温で3時間攪拌した。生じた沈殿を除き濃縮後シリカゲルカラムにて精製し1.35gの油状のN-(*de*-3-トランスエトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-プロリンベンジルエステルを得た。収率6.6%

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ =1.30(t J=7H₂ 3H CH₃) 1.5~2.6(m 4H )
 3.5~4.0(m 4H ) 4.22(q J=7H₂ 2H O-CH₂)
 4.63(m 1H -N-CH₂-O) 5.11(s 2H CH₂ ) 7.26(s 5H )




IR ν_{film} (cm⁻¹) 1750, 1190(エステル) 1670(アミド)
 1500, 750, 703(アロマティック) 903(エボキシ)
 マススペクトラム m/e 347, 274, 212, 204, 196

実施例4

グリシンベンジルエステル-P-トルエンスル

リウム塩とL-ロイシンエチルエステル塩酸塩とを実施例3と同様に処理し、油状のN-(*de*-3-トランスエトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンエチルエステルを得た。収率6.3%

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ =0.95(d J=6H₂ 6H CH₃) 1.26(t J=7H₂ 3H CH₃)
 1.29(t J=7H₂ 3H CH₃) 1.64(m 3H -CH₂-CH<)
 3.42(d J=2H₂ 0.5H ) 3.51(d J=2H₂ 0.5H )
 3.67(d J=2H₂ 1H ) 4.20(q J=7H₂ 4H O-CH₂)
 4.6(m 1H NH-CH₂-O) 6.35(m 1H NH)

IR ν_{film} (cm⁻¹) 3370(アミン) 1748, 1195(エステル)
 1680, 1545(アミド) 895(エボキシ)
 マススペクトラム m/e 301, 286, 256, 245, 228, 172

実施例6

エボキシサクシニル酸モノエチルエステル・カリウム塩とL-メチオニンメチルエステル塩酸塩とを実施例1と同様に処理し、油状のN-(*de*-3-トランスエトキシカルボニルオキシラン-2-

カルボニル) - L - メチオニンメチルエステルを得た。収率 50 %

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ = 1.50 (t 7H₂ 3H CH₃) 1.8~2.6 (m 4H CH₂)
3.4~3.8 (m 2H ∇ H) 3.72 (s 3H -S-CH₃)
4.23 (q J=7H₂ 2H O-CH₂) 4.65 (m 1H NH ∇ H) 4.7 (m 1H NH)

IR ν_{film} (cm⁻¹) 3400 (アミン) 1750, 1205 (エステル)

1685, 1545 (アミド) 897 (エポキシ)

マスマイトラム m/e 305, 258, 246, 244, 231

実施例 7

エポキシサクシニル酸モノエチルエステルカリウム塩と L - グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩とを実施例 2 と同様に処理し、油状の N - (dl - 3 - トランス - エトキシカルボニルオキシラン - 2 - カルボニル) - L - グルタミン酸 - ジベンジルエステルを得た。収率 47 %

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ = 1.29 (t J=7H₂ 3H CH₃) 1.8~2.6 (m 4H CH₂)
3.45 (d J=2H₂ 1H ∇ H) 3.63 (d J=2H₂ 1H ∇ H)

IR ν_{film} (cm⁻¹) 3480 (アミン+OH) 1755, 1200 (エステル)

1685, 1525 (アミド) 1625 (C=O) 895 (エポキシ)

750, 697 (アロマトニック)

マスマイトラム m/e 425, 334, 316, 290, 254, 236, 209

実施例 9

エポキシサクシニル酸モノエチルエステルカリウム塩と β - アラニンベンジルエステル塩酸塩とを実施例 2 と同様に処理し、油状の N - (dl - 3 - トランスエトキシカルボニルオキシラン - 2 - カルボニル) - β - アラニン - ベンジルエステルを得た。収率 16 %

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ = 1.28 (t J=7H₂ 3H CH₃) 2.55 (t J=5H₂ 2H CH₂-O) 3.4~3.7 (m 4H NH-CH₂+ ∇ H) 4.2 (q J=7H₂ 2H O-CH₂)
5.08 (s 2H -CH₂- ∇ H) 6.5 (m 1H NH) 7.27 (s 5H ∇ H)

IR ν_{film} (cm⁻¹) 3400 (アミン) 1745, 1205 (エステル)

1685, 1535 (アミド) 1500, 750, 700 (アロマトニック)

897 (エポキシ)

マスマイトラム m/e 321, 248, 214, 187, 172

4.22 (q J=7H₂ 2H O-CH₂) 4.6 (m 1H NH-CH₂-O)

5.1 (s 4H -CH₂- ∇ H) 7.28 (s 10H ∇ H)

IR ν_{film} (cm⁻¹) 3400 (アミン) 1745, 1200 (エステル)

1690, 1540 (アミド) 1500, 750, 695 (アロマトニック)

895 (エポキシ)

マスマイトラム m/e 469, 362, 334, 272, 244, 226,

198

実施例 8

エポキシサクシニル酸モノアリルエステルカリウム塩と L - テロシンベンジルエステル塩酸塩とを実施例 4 と同様に処理し、油状の N - (dl - 3 - トランス - アリルオキシカルボニルオキシラン - 2 - カルボニル) - L - テロシン - ベンジルエステルを得た。収率 68 %

N. M. R. (ODCl₃ 60MHz)

δ = 2.98 (d J=6H₂ 2H O-CH₂- ∇ H) 3.19 (d J=2H₂ 0.5H ∇ H)
3.43 (d J=2H₂ 0.5H ∇ H) 3.58 (d J=2H₂ 0.5H ∇ H)
3.61 (d J=2H₂ 0.5H ∇ H) 4.5~4.2 (m 5H CH₂-CH-CH₂-)
5.08 (d J=3H₂ 2H O-CH₂- ∇ H) 6.25~7.0 (m 4H ∇ H-O)
7.25 (s 5H ∇ H)

実施例 10

エポキシサクシニル酸モノエチルエステルカリウム塩と、L - バリンベンジルエステル塩酸塩とを実施例 4 と同様に処理し油状の N - (dl - 3 - トランスエトキシ - カルボニルオキシラン - 2 - カルボニル) - L - バリンベンジルエステルを得た。収率 45 %

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ = 0.88 (m 6H CH₃) 1.28 (t J=7H₂ 3H CH₃)
1.86~2.6 (m 1H CH₂-C) 3.44 (d J=2H₂ 0.5H ∇ H)
3.46 (d J=2H₂ 0.5H ∇ H) 3.68 (d J=2H₂ 1H ∇ H)
4.21 (q J=7H₂ 2H O-CH₂) 4.51 (m 1H NH-CH₂-O)
5.11 (s 2H CH₂- ∇ H) 6.45 (m 1H NH)
7.27 (s 5H ∇ H)

IR ν_{film} (cm⁻¹) 3390 (アミン) 1745, 1195 (エステル)

1690, 1535 (アミド) 895 (エポキシ) 750, 697 (アロマトニック)





マスマイトラム m/e 349, 242, 214, 186, 169

実施例 11

エポキシサクシニル酸モノベンジルエステルカ

リウム塩と L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩とを実施例 1 と同様に処理し油状の N-(dl-3-トランスベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステルを得た。収率 56%

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ =1.19(t J=7Hz 15H CH₃) 1.22(t J=7Hz 15H CH₃)
3.05(d J=6Hz C-CH₂-O) 3.15(d J=2Hz 0.5H )
3.48(d J=2Hz 0.5H ) 3.59(d J=2Hz 0.5H )
3.61(d J=2Hz 0.5H ) 4.1(q J=7Hz 1H O-CH₂)
4.15(q J=7Hz 1H O-CH₂) 4.75(m 1H NH CH-O) 4.75(m 1H NH CH-O)
5.12(s 2H O-CH₂-O) 6.35(m 1H NH)
7.15(m 5H O-C-O) 7.26(s 5H O-CH₂-O)

IR $\nu_{\text{film}}(\text{cm}^{-1})$ 3370(アミン) 1750, 1190(エステル)
1695, 1555(アミド) 1500, 740, 697(アロマトニック)
895(エタニン)

マスペクトラム m/e 397, 324, 193, 176, 148, 131






実施例 12

エポキシサクシニル酸モノ m-メチルベンジル

ルエステル塩酸塩とを実施例 3 と同様に処理し N-(dl-3-トランス(オ-クロロ-ベンジルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステルを得た。

収率 53%

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ =1.19(t J=7Hz 15H CH₃) 1.22(t J=7Hz 15H CH₃)
3.05(d J=6Hz 2H C-CH₂-O) 3.15(d J=2Hz 0.5H )
3.48(d J=2Hz 0.5H ) 3.59(d J=2Hz 0.5H )
3.61(d J=2Hz 0.5H ) 4.10(q J=7Hz 1H O-CH₂)
4.14(q J=7Hz 1H O-CH₂) 4.75(m 1H NH CH-O) 4.75(m 1H NH CH-O)
5.08(s 2H O-CH₂-O) 6.70-7.30(m 9H )

IR $\nu_{\text{film}}(\text{cm}^{-1})$ 3380(アミン) 1750, 1200(エステル)
1680, 1555(アミド) 1500, 740, 697(アロマトニック)
897(エタニン)







マスペクトラム m/e 431, 396, 358, 323, 176, 148

実施例 14

エポキシサクシニル酸モノアニシルエステルカリウム塩と L-ブロリンベンジルエステル塩酸塩

とを実施例 4 と同様に処理し N-(dl-3-トランス(m-メチル-ベンジルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-チロシン-ベンジルエステルを得た。収率 61%

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ =2.30(s 3H CH₃) 3.02(d J=6Hz 2H CH₂-O)
3.21(d J=2Hz 0.5H ) 3.47(d J=2Hz 0.5H )
3.60(d J=2Hz 0.5H ) 3.64(d J=2Hz 0.5H )
4.75(m 1H NH-CH-O) 5.12(s 4H O-CH₂-O)
6.55(m 1H NH) 6.25-7.20(m 8H )
7.30(s 5H )





IR $\nu_{\text{film}}(\text{cm}^{-1})$ 3480(アミン+OH) 1750, 1200(エステル)
1685, 1540(アミド) 1500, 750, 695(アロマトニック)
897(エタニン)
マスペクトラム m/e 489, 382, 364, 354, 254, 236

実施例 13

エポキシサクシニル酸モノ O-クロロベンジルエステルカリウム塩と L-フェニルアラニンエチ

とを実施例 3 と同様に処理し N-(dl-3-トランスアニシルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ブロリンベンジルエステルを得た。収率 60%

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

δ =1.6-2.5(m 4H CH₂) 3.4-4.0(m 4H ) + N-CH₂)
3.78(s 3H O-CH₃) 4.64(m 1H NH-CH-O)
5.11(s 4H CH₂-O) 6.9(d J=9Hz 2H )
7.25(s 5H ) 7.31(d J=9Hz 2H )

IR $\nu_{\text{film}}(\text{cm}^{-1})$ 1750, 1200(エステル) 1670(アミド)
1500, 750, 698(アロマトニック) 1230, 1040(エーテル)
900(エタニン)
マスペクトラム m/e 439, 408, 332, 304, 274, 204

実施例 15

エポキシサクシニル酸モノ P-ブromoベンジルエステルカリウム塩と L-バリリンベンジルエステル塩酸塩とを実施例 4 と同様に処理し N-(dl-3-トランス(P-ブromoベンジルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-バリ

ン-ベンジルエステルを得た。収率 49%

N. M. R. (CDCl₃ 60MHz)

$\delta=0.88$ (m 6H CH₃) 2.12(m 1H CH<)
 3.42 (d J=2H₂ 0.5H CH_2) 3.47 (d J=2H₂ 0.5H CH_2)
 3.66 (d J=2H₂ 1H CH_2) 4.60 (m 1H NH-CH-C=O)
 5.11 (s 2H CH₂- C_6H_5) 5.16 (s 2H CH₂- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$)
 7.22 (d J=9H₂ 2H CH_2) 7.27 (s 5H C_6H_5)
 7.51 (d J=9H₂ 2H CH_2)

IR ν_{max} (cm⁻¹) 3390(アミン) 1745, 1195(エステル)
 1690, 1535(アミド) 895(エタニン) 750, 697(アロマティック)

マスマットラム m/e 489, 410, 354, 303, 275, 169

実施例 16

エポキシサクシニル酸モノピペロニルエステル
 カリウム塩と L-メチオニンメチルエステル塩酸
 塩とを実施例 3 と同様に処理し N-(dl-3-ト
 ランスピペロニルオキシカルボニルオキシラン-
 2-カルボニル)-L-メチオニンメチルエステ
 ルを得た。収量 38%

の 2 カリウム塩を得た。

収率 52.5% mp 212°C

N. M. R. (D₂O 60MHz)

$\delta=3.0\sim 3.6$ (m 4H CH_2 - C_6H_5)
 4.75 (m 1H NH CH-C=O) 7.18 (m 5H C_6H_5)

実施例 18

実施例 5 で得られた N-(dl-3-トランスエ
 トキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)
 L-ロイシンエチルエステル 500mg をエタノ
 ール 2ml 及び水 1ml に溶解し水酸化カリウム 300
 mg を水 1ml に溶解して滴下し、2時間室温で攪拌
 後エタノール 40ml を加え、折出した結晶を浮取
 しエタノール-水より再結晶し N-(dl-3-ト
 ランスカルボキシルオキシラン-2-カルボニル)
 -L-ロイシンの 2 カリウム塩の針状結晶 520
 mg を得た。収率 60% mp 210°C

N. M. R. (D₂O 60MHz)

$\delta=0.9$ (d J=5H₂ 6H CH₃) 1.7(m 5H CH₂-CH<)
 3.55 (d J=2H₂ 1H CH_2) 3.67 (d J=2H₂ 1H CH_2)
 4.5 (m 1H NH CH-C=O)

N. M. R. (ODCl₃ 60MHz)

特開 853-108923 (7)

$\delta=1.7\sim 2.7$ (m 4H CH₂) $3.45\sim 3.80$ (m 5H CH_2 - C_6H_5)

4.67 (m 1H NH CH-C=O) 5.08 (s 2H CH₂- C_6H_5)

5.90 (s 2H O-CH₂-O) 6.85 (s 5H C_6H_5)

IR ν_{max} (cm⁻¹) 3400(アミン) 1750, 1205(エステル)

1685, 1540(アミド) 1235, 1030(メチレンオキシ)

900(エタニン) 740(アロマティック)

マスマットラム m/e 411, 364, 350, 337, 305, 260

実施例 17

実施例 1 で得られた N-(dl-3-トランスエ
 トキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)
 -L-フェニルアラニンエチルエステル 200mg
 を水 1ml 及びエタノール 2ml に溶解し水酸化ナトリ
 ウム 200mg を水 1ml に溶解して滴下、2時間室
 温で攪拌後、エタノール 30ml 及び石油エーテル
 30ml を加え 5°C に一夜放置した。折出した針状
 結晶を浮取りエタノール-水より再結晶し、115
 mg の N-(dl-3-トランスカルボキシルオキシ
 ラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニン

実施例 19

実施例 2 で得られた N-(dl-3-トランスエ
 トキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)
 -L-トリプトファンエチルエステル 150mg を
 メタノール 1.5ml 及び水 1ml に溶解しこれに水酸
 化カリウム 200mg を 0.5ml の水に溶解したもの
 を滴下し 3 時間攪拌後、塩酸酸性にし水を加えて
 エーテルで抽出し濃縮乾固して N-(dl-3-ト
 ランス-カルボキシルオキシラン-2-カルボニ
 ル)-L-トリプトファンの粉末 100mg を得た。
 mp 113°C

N. M. R. {(CD₃)₂CO 60MHz}

$\delta=3.35$ (d J=6H₂ 2H-CH₂- C_6H_5) 3.44 (d J=2H₂ 0.5H CH_2)

3.50 (d J=2H₂ 0.5H CH_2) 3.60 (d J=2H₂ 0.5H CH_2)

3.64 (d J=2H₂ 0.5H CH_2) 4.85 (m 1H NH CH-C=O)

$5\sim 6.8$ (m 3H NH + COOH)

$6.9\sim 7.8$ (m 5H C_6H_5) 1003(m 1H NH)

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北川 富造

第 1 頁の続き

②日本分類 庁内整理番号

30 G 127.11 7432-44

30 G 128.1 7432-44

30 G 131.3 7432-44

30 G 133.1 7432-44

②発 明 者 花田和紀

東京都豊島区高田 3 丁目34番 1

号 大正製薬株式会社内

同 玉井正晴

東京都豊島区高田 3 丁目34番 1

号 大正製薬株式会社内

同 森本繁夫

東京都豊島区高田 3 丁目34番 1

号 大正製薬株式会社内

同 大村貞文

東京都豊島区高田 3 丁目34番 1

号 大正製薬株式会社内